

エダラボン投与は運動誘発性の海馬神経新生を抑制するか

行動生理学研究室 森本けいこ

【背景・目的】運動により海馬の神経新生が高まるが、その調節メカニズムは不明な点が多い。先行研究によれば、神経新生の調節に活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) シグナルが関与する可能性は高い。そこで本研究室はこの仮説の検証を目指し、運動中のマウスに抗酸化物質であるビタミン C・E を投与し、海馬神経新生が抑制されるか検証を試みた。その結果、ビタミン C・E 投与により神経新生の過程のうち特に細胞増殖が抑制されることを見出した。しかしながら、ビタミン C・E には抗酸化作用以外の作用があり、細胞増殖の抑制が ROS シグナルの抑制によるものかどうかは明らかにできなかった。もし運動による細胞増殖の促進が ROS シグナルを介して調節されているならば、他の抗酸化物質を用いても同様に運動による細胞増殖の促進が抑制されるはずである。そこで本研究では、ROS 捕捉に特化した働きをもつ医療用医薬品エダラボンを用いて、エダラボン投与が運動による細胞増殖の促進を抑制するか再検証することを目的とした。

【方法】雄性 C57BL/6J マウス (7 週齢、28 匹) を、非運動/投与なし群 (noEx_Control, n=3)、非運動/低濃度 (1 mg/kg BW) 投与群 (noEx_Low, n=5)、非運動/高濃度 (3 mg/kg BW) 投与群 (noEx_High, n=5)、運動/投与なし群 (Ex_Control, n=5)、運動/低濃度投与群 (Ex_Low, n=5)、運動/高濃度投与群 (Ex_High, n=5) の 6 群に分け、エダラボンを 1 日 1 回腹腔投与した。投与開始と同じ日に運動群は自発運動を開始し、2 週間の運動期間終了後、脳を摘出し脳切片を作製した。免疫組織化学的手法により、海馬神経新生を評価した。

【結果・考察】走行量は群間に大きな差はなく、エダラボン投与は走行量に影響しなかった。体重増加量には運動と投与の交互作用が認められ、Ex_Control 群と比較し Ex_Low 群と Ex_High 群の体重増加量は有意に小さかった。幼若神経細胞の指標である DCX 陽性細胞密度は全 Ex 群で全 noEx 群よりも有意に高く、運動による神経新生の促進が再現されたが、エダラボン投与の影響は認められなかった。細胞増殖の指標である Ki-67 陽性細胞密度は予想に反して運動により増加せず、投与の影響も認められなかった。Ki-67 陽性細胞密度が運動により増加しなかった原因は、そもそも免疫染色・解析の失敗による可能性が高く、運動による細胞増殖の促進が ROS シグナルを介して調節されているか明らかにすることはできなかった。さらに、過去の実験ではビタミン C・E 投与により DCX 陽性細胞密度がわずかに抑制されたが、今回はそれも再現できなかった。この原因は不明であるが、今回用いたエダラボン濃度が低かった可能性や、以前は 4 週間だった運動期間を 2 週間に短縮したことなどが原因と考えられ、実験条件を再検証し再度検証する必要がある。

悪玉といわれる活性酸素は、ある程度の少ない量ならば身体にとって重要な役割を果たす。その役割の中でも、海馬神経新生については未知であり、本研究室では検証を重ねている。活性酸素種が海馬神経新生に関与することを示すためにまず、活性酸素種の抑制が海馬神経新生の抑制をもたらすことを示そうと試みており、本研究はその試みの一部である。